



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CONDICIONANTES GENÓMICAS NO TRATAMENTO DA DOR
DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR**

Trabalho submetido por

Ana Rita Gonçalves Martingil

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CONDICIONANTES GENÓMICAS NO TRATAMENTO DA DOR
DA DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR**

Trabalho submetido por

Ana Rita Gonçalves Martingil

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof.^a Doutora Alexandra Maia e Silva

e coorientado por

Prof. Doutor Sérgio Félix

Setembro de 2019

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora Prof.^a Doutora Alexandra Maia e Silva, assim como ao meu co-orientador Prof. Doutor Sérgio Félix por toda a paciência, auxílio prestado e partilha de conhecimentos.

A toda a minha família, em especial aos meus pais, pelo apoio diário e por nunca me permitirem desistir.

Aos meus amigos de longa data, que estiveram presentes nas várias etapas da minha vida.

À Mafalda, à Ana, ao Francisco e à Marta que me apoiaram incondicionalmente, assim como a restante família que construí ao longo destes 5 anos, com quem tive o privilégio de partilhar diversos momentos.

Às minhas colegas de casa, que me aturaram diariamente e sempre me incentivaram.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, a minha segunda casa nestes últimos 5 anos, onde pude crescer e evoluir.

RESUMO

A disfunção temporomandibular (DTM) é um distúrbio que afeta 5 a 12% da população, sendo que a dor é o principal sintoma que leva o indivíduo a procurar tratamento.

A dor é uma condição muito complexa e influenciada por diversos fatores, sendo que os fatores genéticos e ambientais têm um papel importante na interindividualidade da dor, assim como na resposta à terapêutica.

Deste modo, com base na evidência científica, constatou-se que existem vários genes envolvidos na suscetibilidade de desenvolver dor persistente e DTM, entre eles: o gene que codifica o recetor alfa-estrogénio ($Er\alpha$), em que existem polimorfismos associados a distúrbios dolorosos da articulação temporomandibular (ATM); o gene que codifica a catecolamina-O-metiltransferase (COMT), em que a sua baixa atividade está relacionada com estados de dor persistentes; o gene que codifica o transportador de serotonina (5-HTT), em que existe um polimorfismo responsável por duas variantes alélicas, a curta e a longa, em que a variante longa está associada a indivíduos com DTM e o gene que codifica o recetor beta adrenérgico 2 ($ADR\beta 2$), em que existem três haplótipos (H1, H2 e H3), sendo que o haplótipo H1 demonstra ter um papel protetor na suscetibilidade de desenvolver DTM.

Para além disso, existem mecanismos epigenéticos que podem amplificar ou silenciar a expressão dos genes. A metilação do DNA e a descetilação das histonas estão relacionados com a repressão génica, enquanto a acetilação das histonas promove o aumento da expressão génica.

Assim, através da compreensão das variantes genéticas responsáveis pela DTM e estados de dor persistente, bem como os mecanismos epigenéticos envolvidos, a terapêutica epigenética parece ter um futuro promissor no tratamento da dor.

Palavras-chave: disfunção temporomandibular, dor, genética, epigenética

ABSTRACT

Temporomandibular dysfunction (TMD) is a disorder that affects 5 to 12% of the population, and pain is the main symptom that leads the individual to seek treatment.

Pain is a very complex condition influenced by several factors, and genetic and environmental factors play an important role in pain interindividuality, as well as in response to therapy.

Thus, based on scientific evidence, it has been found that there are several genes involved in the susceptibility to developing persistent pain and TMD, including: the gene encoding the alpha-estrogen receptor ($Er\alpha$), in which there are polymorphisms associated with painful temporomandibular joint disorders; the gene encoding catecholamine-O-methyltransferase (COMT), where its low activity is related to persistent states of pain; the gene encoding the serotonin transporter (5-HTT), in which there is a polymorphism responsible for two allelic variants, the short and the long, where the long variant is associated with individuals with TMD, and the gene that encodes the beta-2 adrenergic receptor ($ADR\beta 2$), in which there are three haplotypes (H1, H2 and H3), and the H1 haplotype has a protective role in the susceptibility of developing TMD.

In addition, there are epigenetic mechanisms that can amplify or silence gene expression. DNA methylation and histone deacetylation are related to gene repression, whereas histone acetylation promotes increased gene expression.

Thus, by understanding the genetic variants responsible for TMD and persistent pain states, as well as the epigenetic mechanisms involved, epigenetic therapy appears to have a promising future in pain management.

Keywords: temporomandibular dysfunction, pain, genetics, epigenetics

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO	13
1. ANATOMOFISIOLOGIA DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (ATM)	13
2. DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (DTM)	15
2.1. Definição e prevalência	15
2.2. Etiofisiopatologia	16
2.3. Manifestações clínicas	17
2.4. Diagnóstico	18
2.5. Abordagens terapêuticas	20
2.5.1. Terapia cognitivo comportamental	21
2.5.2. Goteiras oclusais	21
2.5.3. Terapia farmacológica	22
2.5.3.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)	22
2.5.3.2. Benzodiazepinas	25
2.5.3.3. Relaxantes musculares	26
2.5.3.4. Antidepressivos	27
2.5.3.5. Opióides	29
2.5.3.6. Corticoesteróides	30
2.5.4. Fisioterapia (terapia física)	30
2.5.5. Artrocentese	30
2.5.6. Artroscopia	31

2.5.7.	Artroplastia temporomandibular	31
2.5.8.	Acupuntura	31
3.	DOR	31
3.1.	Definição.....	31
3.2.	Tipos de dor orofacial	32
3.3.	O fator psicossociocultural da dor	34
3.4.	Diferenças da percepção sensorial da dor	35
3.4.1.	Sensibilização central e periférica – modulação e percepção da dor	35
3.4.2.	Fatores genéticos.....	36
3.4.3.	O papel dos canais iónicos na modulação da dor.....	37
4.	FATORES GENÉTICOS E MECANISMOS EPIGENÉTICOS RELACIONADOS COM A DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (DTM) E A DOR	38
4.1.	Genética da disfunção temporomandibular (DTM).....	38
4.1.1.	Gene do recetor alfa estrogénio ($E\alpha$)	38
4.1.2.	Gene catecolamina-O-metiltransferase (COMT).....	39
4.1.3.	Gene transportador de serotonina (5-HTT)	40
4.1.4.	Gene do recetor beta adrenérgico 2 ($ADR\beta 2$)	41
4.2.	Epigenética da dor.....	42
4.2.1.	Metilação do DNA	42
4.2.2.	Alterações epigenéticas associadas às histonas	43
4.2.2.1.	Acetilação e desacetilação das histonas	43
5.	FATORES TERAPÊUTICOS EPIGENÉTICOS	44
III.	CONCLUSÃO.....	47
IV.	BIBLIOGRAFIA	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Vista sagital da articulação temporomandibular (adaptado de Murphy, MacBarb, Wong & Athanasiou, 2013).	13
Figura 2 – Movimento normal do disco articular e do côndilo mandibular durante o movimento de abertura e encerramento mandibular (Okeson, 2014).	14
Figura 3 – A: Relação normal entre o disco articular e o côndilo mandibular na posição de boca fechada; B: Deslocamento anterior do disco na posição de boca fechada (observa-se que a borda posterior do disco está mais fina e os ligamentos retrodiscais alongados) (Okeson, 2019).	17
Figura 4 – Diagnóstico diferencial da dor orofacial (adaptado de Zakrzewska, 2013). .	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação anti-inflamatórios não esteróides (AINE) frequentemente prescritos (adaptado de Hersh, Balasubramaniam & Pinto, 2008)..... 23

Tabela 2 – Classificação antidepressivos (adaptado de Hersh, Balasubramaniam e Pinto, 2008; Rajan & Sun, 2017)..... 27

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HTT – Transportador de serotonina

AAOP – Associação Americana de Dor Orofacial (do inglês *American Academy of Orofacial Pain*)

ACT – Antidepressivos tricíclicos

ADRB₂ – Recetor beta adrenérgico 2

AINÉ – Anti-inflamatório não esteróide

ATM – Articulação temporomandibular

COMT – Catecolamina-O-metiltransferase

COX – Ciclo-oxigenase

DC-TMD – Critério de Diagnóstico – Desordens Temporomandibulares (do inglês *Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders*)

DNA – Ácido desoxirribonucleico (do inglês *deoxyribonucleic acid*)

DNMT – DNA metiltransferase

DTM – Disfunção temporomandibular

Era – Recetor alfa estrogénio

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HAT – Histona acetiltransferase

HDAC – Histona desacetilase

IASP – Associação Internacional para o Estudo da Dor (do inglês *International Association for the Study of Pain*)

IMAO – Inibidores da monoaminoxidase

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

ISRSN – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro (do inglês *messenger ribonucleic acid*)

Nav - Canais de sódio dependentes de voltagem

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Polimorfismo de nucleótido único (do inglês *single nucleotide polymorphism*)

I. INTRODUÇÃO

A dor orofacial afeta muitos dos indivíduos, estando frequentemente relacionada com a disfunção temporomandibular (DTM), um distúrbio que afeta 5 a 12% da população (Fillingim, Wallace, Herbstman, Ribeiro-Dasilva & Staud, 2008), caracterizado como um conjunto de distúrbios músculo-esqueléticos e condições neuromusculares que abrangem a articulação temporomandibular (ATM) e os músculos mastigatórios, assim como outros tecidos circundantes (Klasser & Greene, 2009; Gauer & Semidey, 2015).

Inicialmente considerava-se que a etiologia das DTM estava relacionada com alterações anatômicas e/ou funcionais (Bhat, 2010), atualmente sabe-se que a sua etiologia é multifatorial, influenciada por fatores comportamentais, emocionais e sociais (List & Jensen, 2017; Shaefer, Khawaja & Bavia, 2018).

A DTM está associada a uma variedade de sintomas, contudo, a dor é a queixa principal (List & Jensen, 2017), e frequentemente, o que leva o indivíduo a procurar tratamento (Stavropoulos & Hastie, 2007). Assim, é importante o médico dentista identificar a origem da dor, através de um correto diagnóstico, para que consiga um tratamento eficaz (Fricton, 2011).

Existem diversas abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento da DTM, desde as conservadoras (terapia cognitivo-comportamental, terapia farmacológica, fisioterapia e goteiras oclusais) (Gil-Martínez, Paris-Aleman, López-de-Uralde-Villanueva & La Touche, 2018; Sassi, Silva, Santos & Andrade, 2018), minimamente invasivas (infiltrações de hialuronato de sódio e corticoesteróides, artrocentese e artroscopia) e invasivas (cirurgia da ATM) (Grossmann & Grossmann, 2011).

A terapêutica farmacológica é muito utilizada na prática clínica, quer no tratamento da dor aguda quer crónica (Hersh, Balasubramaniam & Pinto, 2008). No entanto, dada a complexidade dos mecanismos subjacentes à dor, muitos dos fármacos atualmente disponíveis acabam por não ser eficazes (Odell, 2018).

De acordo com a evidência, fatores genéticos, assim como os mecanismos epigenéticos, estão relacionados na modulação da dor (Shaefer et al., 2018), bem como na suscetibilidade um indivíduo desenvolver DTM (Smith et al., 2013).

Assim sendo, esta revisão bibliográfica tem como intuito compreender a etiofisiopatologia da DTM, os diferentes tipos de dor e quais os genes e os mecanismos epigenéticos envolvidos na DTM e nas diferenças inerindividuais relacionadas com a dor e a sua resposta ao tratamento, de modo a que se consiga melhorar o tratamento dos pacientes (Kollek, van Aken, Feuerstein & Schmedders, 2006; Shin, Kayser & Langae, 2009).

Como metodologia de pesquisa bibliográfica foram utilizados os motores de busca Pubmed, Scielo, B-on e ScienceDirect.

Foram utilizadas como palavras-chave: *Temporomandibular disorders genetic, pain DNA metilation, pain histone acetylation e Pharmacotherapy TMD pain.*

Foram excluídos artigos anteriores ao ano 2000.

II. DESENVOLVIMENTO

1. ANATOMOFISIOLOGIA DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (ATM)

De modo a compreender o que é a disfunção temporomandibular (DTM) é importante perceber o que é a articulação temporomandibular (ATM), quais as estruturas envolvidas e a sua função, de modo a perceber-se quais as áreas que podem ser afetadas por este distúrbio.

A articulação temporomandibular (ATM) é formada pelo encaixe do côndilo mandibular com a fossa mandibular do osso temporal, separados pelo disco articular (Dym & Israel, 2012; Murphy, MacBarb, Wong & Athanasiou, 2013; Okeson, 2019) (figura 1).

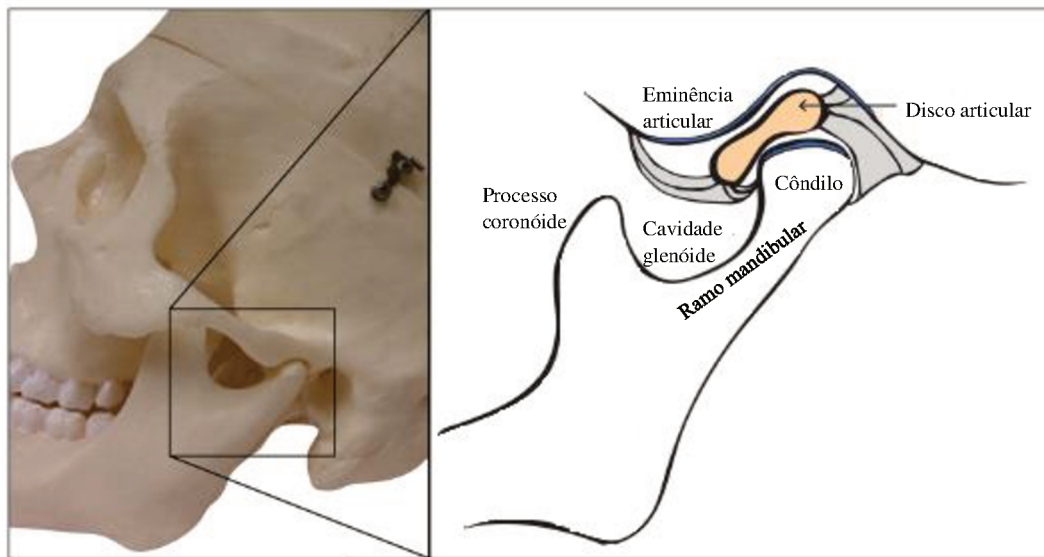


Figura 1 – Vista sagital da articulação temporomandibular (adaptado de Murphy, MacBarb, Wong & Athanasiou, 2013).

O disco articular é constituído por tecido conjuntivo fibroso denso, é avascular e desprovido de fibras nervosas, nutrido e lubrificado pelo líquido sinovial. No entanto, a nível posterior está anexado ao tecido retrodiscal (tecido conjuntivo frouxo), esse sim altamente vascularizado e enervado (Okeson, 2019).

A ATM é uma das articulações mais complexas do corpo humano, sendo que, durante o movimento de abertura realiza dois movimentos (Dym & Israel, 2012) (figura 2):

- a. Movimento de rotação
- b. Movimento de translação

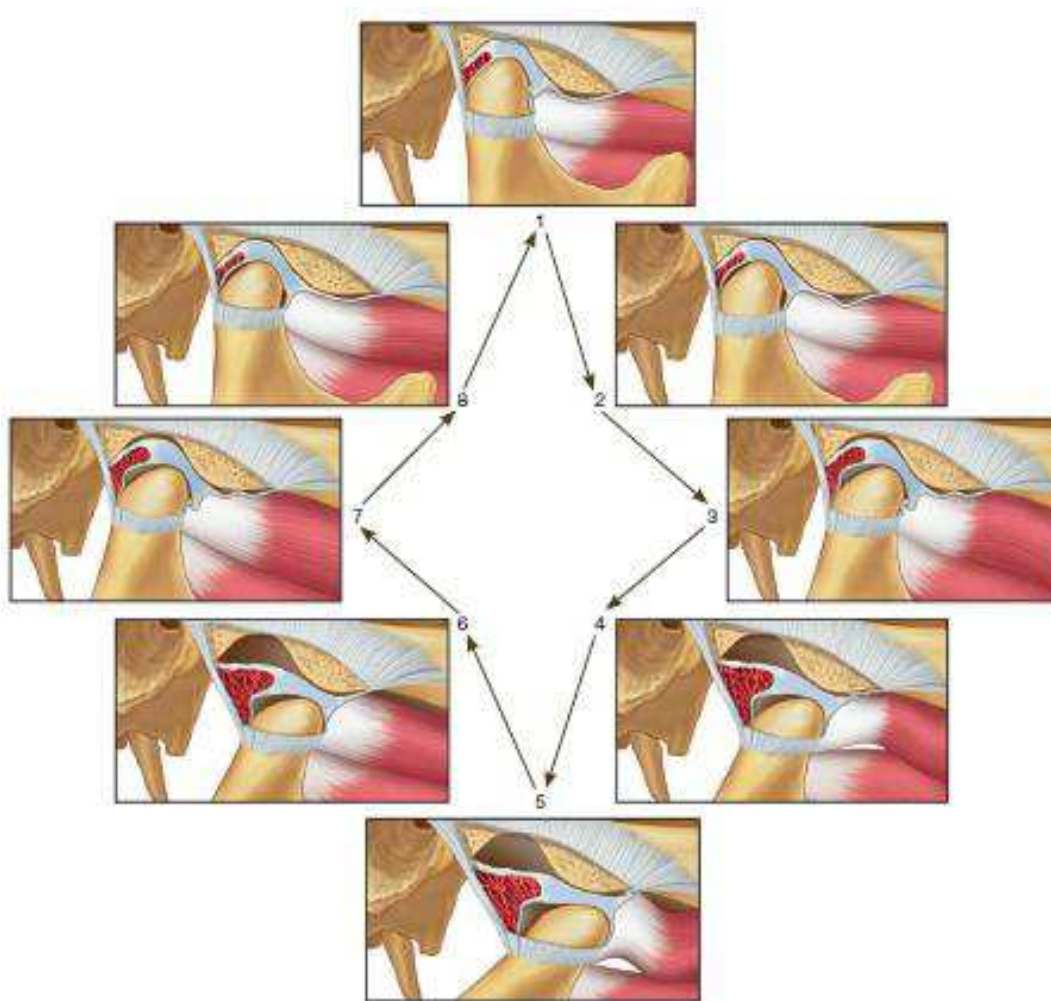


Figura 2 – Movimento normal do disco articular e do côndilo mandibular durante o movimento de abertura e encerramento mandibular (Okeson, 2014).

Para além de permitir o movimento mandibular, a ATM, assim como as estruturas anexas (músculos e ligamentos) também tem um papel essencial na distribuição das forças durante a mastigação, deglutição e dicção (Murphy et al., 2013).

Quanto aos ligamentos que a sustentam existem três ligamentos funcionais: os ligamentos colaterais, o ligamento capsular e o ligamento temporomandibular e dois ligamentos acessórios: o esfenomandibular e o estilomandibular (Okeson, 2019).

Quanto aos músculos envolventes, são os músculos da mastigação: os masséteres, temporais, pterigóideos mediais e laterais, sendo que cada um apresenta uma determinada função (Butts, Dunning, Perreault, Mettillie & Escaloni, 2017).

O músculo masséter é responsável pela elevação mandibular e também contribui para a protrusão; o músculo temporal promove a elevação e retrusão mandibular; o pterigóideo medial origina elevação e protrusão da mandíbula e o pterigóideo lateral é dividido em duas cabeças, a superior, cujo objetivo é estabilizar o côndilo e o disco articular, e a cabeça inferior que promove a protrusão mandibular e a abertura da boca, contribuindo também para os movimentos de lateralidade (Butts et al., 2017).

O digástrico, apesar de não ser um músculo mastigatório também apresenta um papel importante na função mandibular, visto que promove a depressão mandibular e eleva o osso hioide (Okeson, 2019).

Resumindo, os músculos temporal, masséter, pterigóideo medial e cabeça superior do pterigóideo lateral fazem elevação mandibular enquanto os músculos digástrico e cabeça inferior do pterigóideo lateral promovem a depressão mandibular (Butts et al., 2017).

2. DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (DTM)

2.1. Definição e prevalência

A dor crônica orofacial afeta grande parte da população, estando frequentemente associada à disfunção temporomandibular (DTM) (Fillingim et al., 2008). Segundo a Associação Americana de Dor Orofacial (AAOP), a DTM representa um conjunto de distúrbios músculo-esqueléticos e condições neuromusculares que abrangem a ATM e os músculos mastigatórios, assim como outros tecidos circundantes (Klasser & Greene, 2009; Gauer & Semidey, 2015) e corresponde à segunda dor músculo-esquelética mais prevalente, depois da dor lombar crônica (Sangani, Suzuki, VonVille, Hixson & Iwata, 2015).

A DTM é um distúrbio que afeta 5 a 12% da população, sendo as mulheres mais suscetíveis que os homens (Fillingim et al., 2008) e atinge maioritariamente a faixa etária entre os 20 e 40 anos (Gauer & Semidey, 2015; Zakrzewska, 2013). Pode ser aguda ou crónica, sendo que, a aguda, normalmente, é atribuída a uma causa identificável, como por exemplo trauma oclusal, e os sintomas são de curta duração e limitados no tempo, enquanto na DTM crónica os sintomas são prolongados, durando mais de três meses, sendo muitas vezes acompanhada de sofrimento e incapacidade física, com impacto psicossocial negativo na vida do indivíduo (Ghurye & McMillan, 2017).

2.2. Etiofisiopatologia

Inicialmente, considerava-se que a etiologia das DTM era atribuída a alterações anatómicas e/ou funcionais relacionadas com a ATM, músculos mastigatórios ou oclusão, hoje em dia, sabe-se que a sua etiologia é multifatorial. Isto é, a DTM não é considerada uma patologia isolada mas sim um conjunto de distúrbios que resultam em situações complexas, cujo diagnóstico diferencial se torna difícil (Bhat, 2010).

No entanto, apesar do mecanismo subjacente à DTM permanecer em grande parte desconhecido, atualmente, a sua etiologia tem em conta o modelo biopsicossocial, evidenciando o papel dos fatores comportamentais, emocionais e sociais, pois existe uma associação entre estes fatores e o despontar ou agravamento das DTM (List & Jensen, 2017; Shaefer et al., 2018). A evidência sugere também que existem fatores que desempenham um papel significativo nesta patologia, tais como: stress, etnia, género e ainda fatores genéticos (Sangani et al., 2015).

O distúrbio mais comum relacionado com a ATM é o deslocamento anterior do disco (com ou sem redução) (Dym & Israel, 2012), em que o disco articular assume uma posição anterior resultante do alongamento dos ligamentos, normalmente devido a trauma (Okeson, 2019) (figura 3). O trauma pode ser dividido em macrotrauma e microtrauma, sendo que o macrotrauma refere-se a uma força súbita capaz de provocar modificações nas estruturas da ATM (como um acidente de viação), enquanto o microtrauma corresponde a forças pequenas mas repetitivas aplicadas durante um longo período de tempo, como por exemplo a hiperatividade muscular (Okeson, 2014).

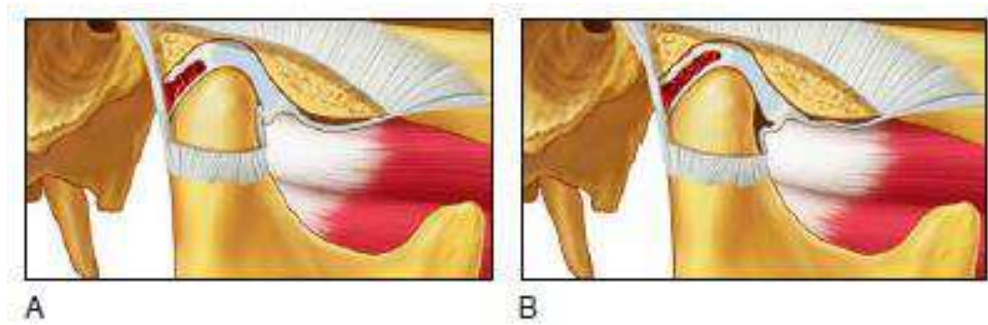


Figura 3 – A: Relação normal entre o disco articular e o côndilo mandibular na posição de boca fechada; B: Deslocamento anterior do disco na posição de boca fechada (observa-se que a borda posterior do disco está mais fina e os ligamentos retrodiscais alongados) (Okeson, 2019).

O deslocamento do disco com redução é o estadio inicial dos distúrbios da ATM (Okeson, 2019). Não existe limitação na abertura de boca (abertura normal, 40 a 50 mm), mas à medida que o côndilo se move para baixo da eminência articular pode haver dor e desvio mandibular, existindo um clique após o disco ser recapturado (Dym & Israel, 2012).

À medida que o distúrbio avança passa a existir deslocamento do disco sem redução, em que o disco assume uma posição anterior durante a abertura da boca e não consegue transpor a eminência articular, ou seja, não consegue voltar à posição normal, existindo uma limitação da abertura (25 a 30 mm) e desvio da mandíbula para o lado afetado (Dym & Israel, 2012; Okeson, 2019).

Se essa situação progredir ocorre deterioração do disco articular e surgem alterações osteoartísticas, originando-se osteoartrite. Quando essas alterações ósseas permanecem por um longo período de tempo dão-se alterações adaptativas e ocorre estabilização das estruturas articulares, denominando-se esta situação clínica de osteoartrose (Okeson, 2014).

2.3. Manifestações clínicas

As DTM são um conjunto de condições clínicas complexas associadas a uma variedade de sintomas, tais como, dor ou sensibilidade na ATM, músculos mastigatórios, face, zona da orelha, ombro e pescoço (região orofacial e cervical); sons articulares durante abertura ou encerramento da boca ou durante a mastigação; bloqueio articular com desvio ou deflexão da mandíbula durante a abertura ou encerramento da boca;

limitações durante a abertura ou fecho da boca; dificuldade ou incômodo durante a mastigação e sensação de picada desconfortável (Klasser & Greene, 2009).

Tal como citado anteriormente, os sinais e sintomas associados à DTM são variados, e muitas vezes envolvem mais do que um componente do sistema mastigatório. Contudo, os sintomas mais comuns são: dor, limitação dos movimentos mandibulares e sons articulares (Dym & Israel, 2012; Scully, 2013; List & Jensen, 2017).

Geralmente a dor é a queixa principal, e é intensificada pela mastigação, bocejar ou falar, e pode ser intermitente ou persistente e normalmente tem intensidade moderada, apesar de existirem casos de dor severa (List & Jensen, 2017).

A resolução da dor relacionada com a disfunção é o principal desafio para o clínico, uma vez que a DTM pode tornar-se crónica. Assim, existem dois modelos que podem explicar a cronicidade da dor e a perda de função relacionada com a DTM: o modelo de adaptação à dor e o modelo do ciclo vicioso. No modelo de adaptação à dor há diminuição da contração do músculo agonista e aumento da atividade muscular do músculo antagonista, na tentativa de proteger a articulação e impedir a dor. No modelo do ciclo vicioso o músculo que se encontra em contração excessiva origina a libertação exagerada de acetilcolina e, conseqüentemente a libertação de iões Ca^{2+} , levando ao prolongamento da contração muscular (Butts et al., 2017). Essa contração excessiva impede o sangue de nutrir e oxigenar o músculo originando isquémia e hipoxia, que por sua vez leva à libertação de mediadores inflamatórios responsáveis pela propagação da dor, como a bradicinina, prostaglandinas, serotonina, substância P e citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral- α , interleucina 1 β , interleucina 6 e interleucina 8), ou seja, existe uma resposta bioquímica a essa sobrecarga (Furquim, Flamengui & Conti, 2015; Butts et al., 2017). Esses mediadores inflamatórios além de serem responsáveis pela percepção da dor também alteram as propriedades do líquido sinovial, originando inflamação e destruição da cartilagem (Scariot, Corso, Sebastiani & Vieira, 2018).

2.4. Diagnóstico

Quando um paciente apresenta dor orofacial é extremamente importante realizar uma história clínica detalhada e um correto exame orofacial, de modo a que possamos recolher dados que nos auxiliem na elaboração de um diagnóstico preciso. Assim, o paciente deve descrever a localização e as características da dor, assim como os sintomas,

pois é importante perceber a origem da dor, de modo a conseguir um tratamento eficaz, uma vez que a dor pode ter diversas origens (Friction, 2011). Assim, o exame clínico deve abranger um exame extraoral que inclui a palpação dos músculos mastigatórios, músculos da cabeça e pescoço e também da ATM e nervos cranianos e um exame intraoral, que abrange a inspeção da dentição, tecidos duros e moles, de modo a elaborar-se um diagnóstico o mais fiel possível (Zakrzewska, 2013).

Para além disso, poderá ser necessário o uso de radiografias, as quais permitem a identificação de irregularidades do tecido duro, como tumores, quistos ou malformações do côndilo mandibular e, em casos mais graves, tomografia computadorizada, para análise de estruturas ósseas ou ressonância magnética, para visualização do disco articular e músculos mastigatórios (Dym & Israel, 2012).

Um paciente com distúrbios orofaciais pode apresentar uma situação clínica frustrante, pois pode apresentar um historial de dor persistente, tratamentos médicos ineficazes a longo prazo e repetidas consultas médicas sem obter melhoria do seu estado, o que afeta as suas relações interpessoais. Assim, é importante que o tratamento da dor seja efetuado por uma equipa multidisciplinar, de modo a que se consiga tratar a situação do paciente com sucesso (Friction, 2011; Lim, Maixner & Khan, 2011).

O diagnóstico das DTM é feito através da avaliação dos sinais e sintomas e, ao longo dos anos, têm surgido diversos instrumentos de diagnóstico para as DTM e dor orofacial, porém, a presença de lacunas levou a que muitos deles fossem abandonados. Atualmente, o Critério de Diagnóstico – Desordens Temporomandibulares (DC-TMD) e as diretrizes da Associação Americana de Dor Orofacial (AAOP) são os métodos mais fiáveis para ajudar no diagnóstico das DTM (Klasser, Manfredini, Goulet & De Laat, 2018).

O DC-TMD é um sistema de classificação que tem em conta o modelo biopsicossocial, visto ser um sistema de duplo eixo, em que o Eixo I está relacionado com os dados clínicos físicos e alterações comportamentais e funcionais, como por exemplo, movimentos mandibulares, sons articulares e desvios funcionais e o Eixo II avalia as alterações psicológicas, tais como a depressão, e psicossociais, como por exemplo a intensidade da dor (Dworkin, 2010; Schiffman et al., 2014). Resumindo, o Eixo I está relacionado com os aspetos físicos e o Eixo II com a dor e os aspetos psicossociais.

O diagnóstico das DTM e o seu tratamento é um grande desafio, não só devido às inúmeras estruturas anatómicas envolvidas, como também aos complexos mecanismos da dor e à relevância dos fatores psicológicos e emocionais. Posto isto, é importante o médico dentista decifrar a causa da dor para que se consiga ter sucesso no seu tratamento. Muitas vezes nos casos de DTM existe dor referida, ou seja, o paciente pode sentir dor orofacial e esta ter origem numa zona distante, como por exemplo, na musculatura cervical. Este facto dificulta o diagnóstico das DTM, pois pode induzir o clínico em erros de diagnóstico e consequentemente a tratamentos inadequados (Okeson, 2014).

Quanto ao diagnóstico de dor, como esta é subjetiva, é vantajoso utilizar questionários que auxiliem na sua avaliação, de modo a que se possa avaliar o início, duração e periodicidade da dor, localização e radiação, gravidade, causas de alívio e agravamento, outros estados de dor (por exemplo, enxaquecas, fibromialgia e dor crónica generalizada) e o impacto dessa dor na qualidade de vida. Assim, questionários como o Inventário Breve de Dor, Inventário de Depressão de Beck, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Questionário de Dor McGill e Impactos Orais no Desempenho Diário são todos válidos para avaliar as condições de dor (Zakrzewska, 2013).

Depois de um correto diagnóstico, o tratamento inicial deve ser o controlo da dor e o restabelecimento da função, de modo a melhorar a qualidade de vida do paciente (Poveda Roda, Bagán, Díaz Fernández, Hernández Bazán & Jiménez Soriano, 2007).

2.5. Abordagens terapêuticas

Existem diversas **intervenções terapêuticas** utilizadas no tratamento das DTM, sendo classificadas como: **conservadoras** (terapia cognitivo-comportamental, terapia farmacológica, fisioterapia e goteiras oclusais) (Gil-Martínez et al., 2018; Sassi et al., 2018), **minimamente invasivas** (infiltrações de hialuronato de sódio e corticoesteróides, artrocentese e artroscopia) e **invasivas** (cirurgia da ATM) (Grossmann & Grossmann, 2011).

O plano de tratamento proposto depende de cada caso, contudo, é evidente que primeiramente os tratamentos efetuados devem ser reversíveis e minimamente invasivos e apenas nos casos em que não haja resposta à terapia conservadora avançar com um tratamento mais invasivo (Ghurye & McMillan, 2017).

Apesar de existirem diversos tratamentos disponíveis para o tratamento das DTM, na maioria dos casos, os tratamentos menos invasivos, tais como uso de goteiras oclusais, fisioterapia, terapia farmacológica e terapia de controlo emocional e comportamental são eficazes (Gil-Martínez et al., 2018).

O tratamento cirúrgico tem indicações muito precisas, como por exemplo, casos de fratura, condições degenerativas que provoquem dor e/ou disfunção, como a osteoartrite, ou quando o tratamento conservador falha. Contudo, atualmente existem técnicas cirúrgicas minimamente invasivas tais como a artrocentese e a artroscopia, que aliadas à fisioterapia e uso de goteiras podem contribuir para uma melhoria do estado clínico do paciente (Dym & Israel, 2012; Liu & Steinkeler, 2013).

2.5.1. Terapia cognitivo comportamental

A terapia cognitivo comportamental é fundamental, pois permite o controlo da dor através de técnicas de autogestão, daí a importância de educar o paciente acerca da sua condição, de modo a que este tome consciência e perceba as situações que originam exacerbação da dor e atue através de exercícios de relaxamento (Louw, Zimney, Puentedura & Diener, 2016). De acordo com a evidência científica é um bom adjuvante no tratamento da dor, quando combinada com outras técnicas terapêuticas (Randhawa et al., 2016).

2.5.2. Goteiras oclusais

As goteiras oclusais são dispositivos que distribuem as forças entre os dentes superiores e inferiores de forma uniforme cujo objetivo é diminuir a sobrecarga nos músculos mastigatórios e nas articulações (Furto, Cleland, Whitman & Olson, 2006; Dym & Israel, 2012). De acordo com a evidência científica, existem diversas goteiras disponíveis, tais como, as de estabilização, que cobrem todos os dentes superiores ou inferiores, permitindo uma oclusão equilibrada de todos os dentes, e as goteiras de reposicionamento, que alteraram a oclusão guiando a mandíbula para uma posição predeterminada tentando recapturar o disco articular (Dym & Israel, 2012). Cabe ao clínico, avaliar o caso e decidir qual a goteira que melhor se adequa ao paciente, dependendo do seu problema.

2.5.3. Terapia farmacológica

A terapia farmacológica também é muito utilizada, no tratamento das DTM, quer no tratamento da dor aguda quer crónica. Não serve para curar a disfunção, mas é um adjuvante, no controlo da dor e desconforto existente, sendo utilizada muitas vezes em conjunto com outras terapias (Hersh et al., 2008).

No tratamento da dor crónica muitas vezes utilizam-se vários fármacos simultaneamente, isto é, são usados vários medicamentos com diferentes mecanismos de ação e locais de ação, de modo a que haja um efeito analgésico sinérgico, levando a um tratamento mais eficaz (Lim et al., 2011).

Ao abordar a terapêutica farmacológica é importante a compreensão de alguns conceitos, sendo eles: farmacocinética, farmacodinâmica e farmacogenética. O termo farmacocinética compreende os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção do fármaco (Su et al., 2019), enquanto a farmacodinâmica diz respeito à resposta do indivíduo à medicação, ou seja, os efeitos farmacológicos induzidos por esse fármaco (Roberts, Taccone & Lipman, 2015).

Por outro lado, a farmacogenética diz respeito à forma como os produtos dos genes afetam a resposta aos fármacos, uma vez que existem polimorfismos que codificam para diferentes variantes de proteínas que interagem com um fármaco e, consequentemente alteram a resposta a esse medicamento, daí as diferentes respostas à terapêutica entre indivíduos (Shin et al., 2009).

2.5.3.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são um grupo farmacológico com função analgésica, antipirética e anti-inflamatória (Heir, 2018), frequentemente utilizados como fármacos de primeira escolha no tratamento da DTM (Hersh et al., 2008; Dym, Bowler & Zeidan, 2016), em que a terapêutica normalmente dura entre 10 a 14 dias (Gauer & Semidey, 2015), em casos de dor aguda leve a moderada (Ouanounou, Goldberg & Haas, 2017).

Os AINE atuam através da inibição das enzimas ciclo-oxigenase (COX), (Bal Kucuk, Tolunay Kaya, Karagoz Motro & Oral, 2014), a qual apresenta duas formas: a COX-1, que tem um papel importante na regulação da proteção da mucosa gástrica,

hemostasia e perfusão renal, e a COX-2, relacionada com o processo inflamatório e produção de prostaglandinas (Dym et al., 2016).

Portanto, podem ser classificados como: inibidores não seletivos da COX, inibidores semi-seletivos da COX2 e inibidores altamente seletivos da COX2 (Hersh et al., 2008) (tabela 1).

Tabela 1 – Classificação anti-inflamatórios não esteróides (AINE) frequentemente prescritos (adaptado de Hersh, Balasubramaniam & Pinto, 2008).

Anti-inflamatórios não esteróides (AINE) frequentemente prescritos	
Inibidores não seletivos da COX	Aspirina Diflunisal Ibuprofeno Cetoprofeno Naproxeno Meclofenamato Piroxicam
Inibidores semi-seletivos da COX2	Diclofenac Etodolac Meloxicam
Inibidores altamente seletivos da COX2	Celecoxib Etoricoxib Lumiracoxib Rofecoxib Valdecoxib

Como os AINE inibem a prostaglandina responsável pela produção de muco protetor do estômago isso tem repercussões gastrointestinais, logo, é preciso cuidado ao prescrevê-los (Bal Kucuk et al., 2014), uma vez que podem causar erosão gástrica que pode originar úlceras e sangramento gástrico (Ouanounou et al., 2017). Assim, o médico dentista deve ter o cuidado de prescrever um protetor estomacal, como um inibidor da bomba de prótons (esomeprazol), antagonistas do receptor H2 (ranitidina) ou análogos da

prostaglandina E1 (misoprostol), de modo a reduzir os efeitos gastrointestinais decorrentes da terapêutica com AINE (Dym et al., 2016). No entanto, recentemente, o Infarmed (2019) detetou N-Nitrosodimethylamine, um composto tóxico nos fármacos ranitidina, determinando assim a sua recolha e suspensão. Deste modo, como terapêutica opcional, de acordo com o Formulário Nacional de Medicamentos (2019), elaborado pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, o uso de ranitidina pode ser substituído por Cimetidina ou Famotidina, ambos antagonistas do recetor H2.

Por outro lado, embora os inibidores altamente seletivos da COX-2 provoquem menos efeitos adversos gastrointestinais, o seu uso crónico está relacionado com o aumento do risco cardiovascular (Hersh et al., 2008), logo, só devem ser utilizados quando não existe historial de enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (Ouanounou et al., 2017).

Para além disso, apresentam interações com outros fármacos, podendo diminuir o efeito dos anti-hipertensores e aumentar o efeito dos anticoagulantes (Ouanounou et al., 2017). No entanto, podem ser utilizados concomitantemente com outros fármacos, como por exemplo, relaxantes musculares para tratamento das DTM (Hersh et al., 2008; Dym et al., 2016).

Apesar dos AINE apresentarem ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, como citado anteriormente, o paracetamol ou acetaminofeno faz parte deste grupo farmacológico, contudo, não apresenta ação anti-inflamatória, sendo utilizado apenas para controlo da dor (Heir, 2018).

O acetaminofeno ou paracetamol é talvez o AINE mais frequentemente utilizado e seguro. Embora o seu mecanismo de ação não seja totalmente conhecido sabe-se que atua no sistema endocanabinóide e serotoninérgico e também bloqueia a formação de prostaglandinas no Sistema Nervoso Central (SNC). É seguro para pacientes idosos e também em casos de problemas gástricos, uma vez que atua na COX-2, não tendo repercussões a nível das prostaglandinas responsáveis pela secreção de muco protetor do estômago. Contudo, é hepatotóxico, podendo ser contraindicado em pacientes com doença hepática e hábitos alcoólicos marcados (Heir, 2018).

2.5.3.2. Benzodiazepinas

Os benzodiazepínicos são um grupo de fármacos com propriedades ansiolíticas, sedativas e hipnóticas (Hersh et al., 2008), proporcionando melhoria dos padrões de sono e favorecendo o relaxamento muscular (Bal Kucuk et al., 2014; Ouanounou et al., 2017).

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório do SNC e as benzodiazepinas ligam-se a recetores específicos do SNC e melhoram a eficácia do GABA, causando hiperpolarização e promovendo a abertura dos canais de iões cloreto. Assim, vai existir um movimento de iões cloreto, de carga negativa, através das membranas das células nervosas e, conseqüentemente uma inibição dos estímulos nervosos (Hersh et al., 2008; Ouanounou et al., 2017).

Posto isto, as benzodiazepinas não promovem diretamente o relaxamento muscular, no entanto, através da sua ação a nível central a nível dos recetores do GABA, diminuem a atividade muscular, logo, reduzem a dor associada à DTM, principalmente nos casos de dor miofascial. Por outro lado, devido às suas propriedades sedativas tratam distúrbios do sono, o que é uma mais-valia em indivíduos com dor crónica, visto que o sono está relacionado com a perceção da dor (Hersh et al., 2008; Dym & Israel, 2012).

Existem diversos estudos que fundamentam a eficácia do uso de benzodiazepinas em indivíduos com dor relacionada com a DTM de origem miofascial. Segundo um estudo duplo-cego, publicado em 1997, por Singer e Dionne, avaliou-se o uso de diazepam, 5mg, quatro vezes ao dia, durante quatro semanas, em pacientes com dor crónica mandibular miofascial e concluiu-se que houve redução da dor, quando comparado com o placebo. Nesse mesmo estudo, a associação de ibuprofeno com diazepam demonstrou melhor eficácia no alívio da dor quando comparado com o ibuprofeno isoladamente (600mg, quatro vezes ao dia) (citado por Hersh et al., 2008).

As benzodiazepinas podem ter tempo de semi-vida curta, como o oxazepam, alprazolam e triazolam e tempo de semi-vida longo, como o diazepam e clonazepam, sendo estes últimos mais vantajosos no tratamento de pacientes com dor muscular relacionada com a DTM (Hersh et al., 2008).

Apesar dos seus benefícios, as benzodiazepinas podem causar dependência, o que contraindica o seu uso durante longos períodos de tempo (Ouanounou et al., 2017). Assim, o seu uso deve limitar-se até quatro semanas (Hersh et al., 2008).

2.5.3.3. Relaxantes musculares

A dor de origem muscular é caracterizada por espasticidade e espasmos musculares, sendo que a espasticidade é marcada pela presença de hipertonia, hiperreflexia e paralisia, enquanto nos espasmos existe tensão muscular, muitas vezes associados a dores de cabeça, costas ou pescoço (Heir, 2018).

Deste modo, os relaxantes musculares são fármacos prescritos em casos de dor miofascial (Gauer & Semidey, 2015), principalmente no tratamento da dor orofacial crónica (Bal Kucuk et al., 2014), cujo objetivo é promover o relaxamento muscular (Ouanounou et al., 2017). Muitas vezes são usados juntamente com fisioterapia, aplicação de calor e exercícios de relaxamento (Dym et al., 2016) e, frequentemente, em conjunto com um AINE (Bal Kucuk et al., 2014; Gauer & Semidey, 2015).

Os relaxantes musculares mais comuns são carisoprodol, ciclobenzaprina, metaxalona e metocarbamol. Apesar do carisoprodol ter sido inicialmente muito utilizado caiu em desuso, uma vez que a literatura demonstrou ser ineficaz quando comparado com o placebo (Ouanounou et al., 2017). Por outro lado, a ciclobenzaprina é um relaxante muscular frequentemente utilizado, atua a nível do SNC e é estruturalmente semelhante aos antidepressivos tricíclicos, usada no tratamento da dor crónica orofacial (Heir, 2018). Embora não tenha relação direta com o alívio da dor da ATM, segundo a evidência científica, tem demonstrado ser eficaz no relaxamento muscular dos músculos orofaciais, promovendo assim o alívio da dor, contudo, a terapêutica não deve ultrapassar as duas semanas (Dym et al., 2016; Ouanounou et al., 2017).

Quanto aos efeitos secundários, podem originar sonolência, mal-estar, taquicardia, arritmia e xerostomia (Dym et al., 2016; Ouanounou et al., 2017). Devido ao facto de provocar sonolência, normalmente o médico dentista prescreve a toma deste medicamento à noite, obtendo simultaneamente melhorias na qualidade do sono (Hersh et al., 2008; Dym & Israel, 2012), o qual tem um papel bastante importante na perceção da dor (Lim et al., 2011; Harrison, Thorp & Ritzline, 2014). Como é um depressor do SNC é necessário cuidado ao utilizar-se simultaneamente com outros depressores, como o álcool e barbitúricos (Dym et al., 2016).

2.5.3.4. Antidepressivos

Os antidepressivos são fármacos utilizados no tratamento da dor crónica orofacial, como a DTM (Ouanounou et al., 2017) e podem ser agrupados em várias categorias: antidepressivos tricíclicos (ACT), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da monoaminoxidase (IMAO), inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) e antidepressivos atípicos (Rajan & Sun, 2017) (tabela 2).

Tabela 2 – Classificação antidepressivos (adaptado de Hersh, Balasubramaniam e Pinto, 2008; Rajan & Sun, 2017).

Antidepressivos	
Antidepressivos tricíclicos (ACT)	Amitriptilina Nortriptilina Desipramina Doxepina Imipramina Protriptilina
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)	Fluoxetina Sertralina Paroxetina Citalopram
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN)	Venlafaxina Duloxetina
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	Isocarboxazida Fenelzina Tranilcipromina Selegilina
Antidepressivos atípicos	Brupropiona

Muitos dos indivíduos que sofrem de dor crónica apresentam depressão e ansiedade, assim como distúrbios do sono, como já foi referenciado, daí serem medicados adicionalmente com antidepressivos (Ouanounou et al., 2017; Rajan & Sun, 2017).

Atualmente, em casos de depressão, os ISRS são os antidepressivos utilizados como primeira escolha, uma vez que apresentam efeitos adversos reduzidos, quando comparados com os ACT (Ouanounou et al., 2017). Contudo, não devem ser utilizados no tratamento da DTM, visto que podem induzir o bruxismo (Rajan & Sun, 2017).

Deste modo, apesar dos ACT, como amitriptilina, nortriptilina e desipramina, apresentarem mais efeitos secundários, de acordo com a evidência, são os mais eficazes no tratamento da dor associada à DTM, e uma vez que o seu efeito analgésico é conseguido através de doses baixas, quando comparado com as doses usadas no controlo da depressão, isso torna a sua utilização segura (Hersh et al., 2008; Dym et al., 2016; Rajan & Sun, 2017). Existem inclusive estudos que demonstraram que os ATC têm efeito analgésico eficaz na redução da dor em pacientes com DTM crónica (Hersh et al., 2008; Ouanounou et al., 2017).

Enquanto os ISRS inibem a recaptção de serotonina, o mecanismo de ação analgésico dos ACT não é totalmente compreendido pensa-se que inibem a recaptção de serotonina e noradrenalina (Ouanounou et al., 2017). Sabe-se também que esses antidepressivos, que inibem tanto a recaptção de serotonina como noradrenalina, como a amitriptilina, são mais eficazes que aqueles que inibem apenas um dos neurotransmissores (Dym et al., 2016).

Por outro lado, a bupropiona é considerada um antidepressivo atípico pois não atua a nível serotoninérgico, inibe apenas a recaptção de noradrenalina e dopamina (Rajan & Sun, 2017).

Existe um estudo realizado por Kindler et al. (2012) em que avaliariam durante 5 anos pacientes com sintomas de DTM. Estes foram divididos em dois grupos: indivíduos com dor nas articulações e indivíduos com dor nos músculos masséter e temporal, e em cada grupo avaliou-se os sinais de depressão e ansiedade, concluindo-se que os sintomas de depressão foram relacionados com maior risco de dor nas articulações associada à DTM, enquanto os sintomas de ansiedade foram correlacionados com maior risco de dor muscular relacionada com a DTM. Ou seja, existe uma relação considerável entre os

sintomas de depressão ou ansiedade e os sintomas de DTM, daí este grupo farmacológico ser muito utilizado na gestão da DTM crónica.

Embora os antidepressivos sejam úteis na gestão da dor orofacial é necessário utilizá-los com cuidado, uma vez que apresentam vários efeitos adversos, como náuseas, sedação, comprometimento psicomotor (Hersh et al., 2008), xerostomia, retenção de líquidos e visão turva (Dym et al., 2016), daí a importância do tratamento da dor orofacial ser realizado por uma equipa multidisciplinar (Rajan & Sun, 2017).

2.5.3.5. Opióides

Os opióides atuam como agonistas nos recetores opióides, normalmente presentes no SNC (Bal Kucuk et al., 2014), induzindo assim o seu efeito analgésico (Muralidharan & Smith, 2011). Dos exemplos mais comuns destes fármacos temos a codeína e oxicodona (Ouanounou et al., 2017).

Existem dados científicos que suportam a sua eficácia no tratamento da dor associada à DTM crónica moderada a grave (Ouanounou et al., 2017). Contudo, devido às suas reações adversas e potencial de causar dependência o seu uso permanece controverso (Hersh et al., 2008; Bal Kucuk et al., 2014), devendo ser utilizados apenas quando outros analgésicos não geram efeito (Ouanounou et al., 2017).

Muitas vezes são utilizados em conjunto com um AINE, visto que quando utilizados simultaneamente possuem efeitos aditivos. Van Dyke et al. (2014) realizaram um estudo em que a administração de oxicodona com ibuprofeno demonstrou ser mais eficaz no alívio da dor, quando comparado com os medicamentos utilizados isoladamente (citado por Bal Kucuk et al., 2014).

As reações adversas incluem sedação, tontura, náusea, vômito, obstipação, dependência física, tolerância e depressão respiratória. Além de que, quando utilizados concomitantemente com outros depressores do SNC, tais como, benzodiazepinas, antidepressivos e álcool podem provocar uma sedação excessiva, portanto, o clínico deve estar atento aos casos em que os pacientes estão medicados com algum desses fármacos e aos hábitos alcoólicos (Ouanounou et al., 2017).

2.5.3.6. Corticoesteróides

Os corticoesteróides são anti-inflamatórios equivalentes ao cortisol, uma hormona produzida nas glândulas supra-renais (Ouanounou et al., 2017), envolvida na regulação da resposta a infeções e traumatismos (da Luz Neto et al., 2019), bem como na regulação dos níveis de glicémia (dos Santos, et al., 2014).

Podem ser administrados por via oral ou através de injeção intra-articular, sendo utilizados no tratamento da DTM (Ouanounou et al., 2017). Estes apresentam diversas ações, uma delas a inibição da fosfolipase A2, responsável pela produção de prostaglandinas e leucotrienos pró-inflamatórios, assim como células pró-inflamatórias (linfócitos, eosinófilos, basófilos e macrófagos) (Hersh et al., 2008; Dym et al., 2016).

No entanto, as injeções intra-articulares quando utilizadas frequentemente podem provocar destruição do disco articular e infeção, daí o seu uso ser limitado a casos graves de inflamação e degradação articular (capsulite, sinovite e osteoartrite). Quando administrados oralmente o tratamento não deve exceder os 15 dias, uma vez que apresentam vários efeitos adversos, como a atrofia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, osteoporose e aumento dos níveis de glicémia (Hersh et al., 2008). Devido a esses efeitos, é aconselhado a sua prescrição juntamente com um AINE, visto que os corticoesteróides prolongam o efeito dos AINE (Ouanounou et al., 2017).

Para além das injeções intra-articulares com corticoesteróides também se pode usar ácido hialurónico, um glicosaminoglicano cujo objetivo é fornecer lubrificação e nutrição à articulação, apresentado também ação anti-inflamatória, permitindo a reparação da cartilagem (Dym et al., 2016).

2.5.4. Fisioterapia (terapia física)

A fisioterapia (terapia física) tem como intuito diminuir a dor músculo-esquelética, incentivar o relaxamento muscular, reduzir a hiperatividade muscular, melhorar a função e potenciar a mobilidade articular (Furto et al., 2006).

2.5.5. Artrocentese

A artrocentese, também conhecida como “lavagem da articulação” é uma técnica minimamente invasiva que pode ser realizada quer em casos agudos, quer em casos

crónicos, e tem como intuito melhorar a mobilidade do disco, eliminar a inflamação articular e a dor. Pode ser realizada apenas com soro fisiológico ou aliada à viscosuplementação, de modo a reduzir os mediadores inflamatórios intra-articulares, através do uso de hialuronato de sódio ou corticoesteróides (Grossmann & Grossmann, 2011).

2.5.6. Artroscopia

A artroscopia é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva efetuada por via artroscópica, com o intuito de restabelecer a função da ATM e aliviar os sintomas dolorosos (Grossmann & Grossmann, 2011).

2.5.7. Artroplastia temporomandibular

A artroplastia temporomandibular, também designada como “cirurgia aberta da ATM”, já é invasiva, e tem como objetivo restabelecer a anatomia e a função da ATM. Tem indicação quando a terapia conservadora falha ou em casos muito específicos, tais como, alterações degenerativas da ATM (Liu & Steinkeler, 2013).

2.5.8. Acupuntura

A acupuntura também pode ser utilizada no tratamento da dor e disfunções de origem muscular, isto é, é utilizada em síndromes miofasciais (síndromes dolorosas cuja dor é causada e mantida por pontos gatilhos ativos, o que provoca dor referida) (Okeson, 2019).

3. DOR

3.1. Definição

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), “a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual, real ou potencial, ou descrita em função de tal lesão.” (Okeson, 2014). Isto é, a dor, além de ser uma experiência sensorial tem também um impacto emocional e ocorre quando existe lesão, contudo, pode ocorrer também na ausência de lesão, ou a sua intensidade não ser proporcional à lesão existente.

Existem quatro processos fisiológicos relacionados com o reconhecimento da dor, sendo eles: transdução, transmissão, modulação e percepção (Okeson, 2014).

1. Transdução: processo através do qual os estímulos nocicetivos são transformados em atividade elétrica nas terminações nervosas sensoriais
2. Transmissão: é o movimento dos estímulos elétricos entre neurónios até ao SNC. Há três constituintes que integram esse sistema de transmissão: o primeiro é o nervo sensitivo periférico, designado neurónio aferente primário; o segundo componente é o neurónio de segunda ordem, que leva os impulsos até à entrada dos centros superiores; o terceiro corresponde às interações entre neurónios que ocorrem entre o tálamo, o córtex e o sistema límbico, à medida que o impulso nocicetivo alcança os centros superiores.
3. Modulação: capacidade do SNC modificar os impulsos nocicetivos conduzidos pelos neurónios transmissores, exacerbando ou diminuindo o impulso nocicetivo.
4. Percepção: envolve o processamento cognitivo ou consciente da dor. Uma vez que os impulsos nervosos atingem o córtex, existe uma interação entre os neurónios e os centros superiores do cérebro, originando a percepção da dor.

3.2. Tipos de dor orofacial

A dor orofacial pode ser aguda ou crónica e apresentar diversas origens. Normalmente as dores agudas são de origem dentária e facilmente diagnosticáveis (por exemplo de origem pulpar ou periodontal). Outras causas de dores agudas orofaciais correspondem à sinusite do seio maxilar e também tumores ou obstruções nos ductos das glândulas salivares, que ao provocarem compressão do nervo trigémeo originam dor, daí a importância do exame clínico e dos meios complementares de diagnóstico (Zakrzewska, 2013).

Quanto às dores orofaciais crónicas estas podem ser unilaterais ou bilaterais e contínuas ou episódicas e incluem a dor relacionada com a disfunção temporomandibular (a dor não odontogénica mais comum), a nevralgia pós herpética, dor trigeminal pós-traumática e neuropática, dor dento-alveolar persistente, dor miofascial, síndrome da boca ardente, nevralgia do trigémeo e do glossofaríngeo, cefaleias e enxaquecas (Zakrzewska, 2013) (figura 4).

As dores relacionadas com a disfunção temporomandibular podem ainda ser de origem muscular (mialgia) ou origem articular (artrálgia), sendo que as dores artrálgicas podem ser subdivididas em ligamentares, retrodiscais e capsulares, dependendo da estrutura envolvida na origem da dor. É extremamente importante compreender a origem da dor, uma vez que a terapêutica é diferente dependendo do tipo de dor (Okeson, 2014).

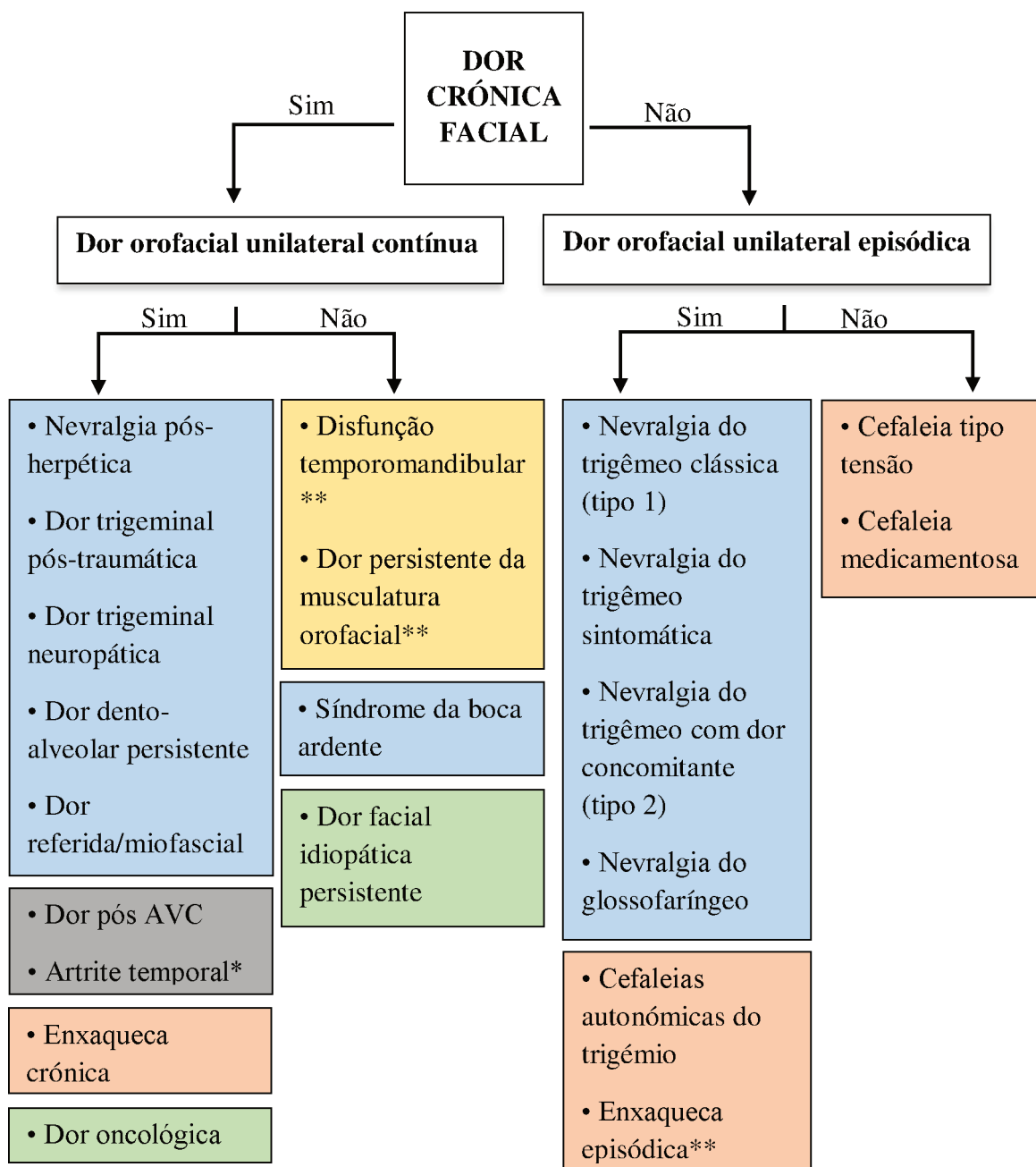


Figura 4 – Diagnóstico diferencial da dor orofacial (adaptado de Zakrzewska, 2013).

Azul: dor neuropática; **Verde:** dores mistas ou desconhecidas; **Amarelo:** dor músculo-esquelética; **Vermelho:** cefaleias; **Roxo:** dor vascular

*Pode ser bilateral; **Pode ser unilateral

3.3. O fator psicossociocultural da dor

O modelo biopsicossocial é o melhor modelo para que o clínico aborde os distúrbios relacionados com a dor, visto que este modelo aborda o indivíduo como um todo (Klasser & Greene, 2009).

Os mecanismos subjacentes à evolução de um estado de dor aguda para crônica são complexos, contudo, sabe-se que existe uma combinação entre fatores sociais, psicológicos e fisiológicos que aumentam essa suscetibilidade (Huang, Penn & Chi, 2018).

Quando há um estímulo, os nociceptores são ativados e emitem uma resposta ao SNC, através do sistema nervoso periférico, que interpreta essa informação como dor, contudo, existem diversos fatores que podem influenciar a experiência da dor. As experiências passadas são um desses fatores, uma vez que o córtex é responsável por armazenar as experiências anteriores, sendo responsável pela interpretação das situações dolorosas. O estado emocional também tem grande importância na percepção da dor, pois quando os impulsos nociceptivos atingem o tálamo, eles são dirigidos ao córtex e às estruturas límbicas para interpretação, e são essas estruturas as responsáveis pelas emoções (Okeson, 2014).

Assim, os distúrbios do sono, stress e sintomas de ansiedade e depressão são comuns em pacientes com DTM e têm um papel importante na cronicidade da dor (Johansson Cahlin, Samuelsson & Dahlström, 2006; Butts et al., 2017). O sono é um período através do qual as articulações e os músculos passam por um período de descanso fisiológico, recuperação e reparação. Se existirem distúrbios no padrão de sono os indivíduos têm maior probabilidade de desenvolver DTM (Dym & Israel, 2012).

Existem ainda estudos que relacionam a somatização (quando o sofrimento e ansiedade se manifestam como sintomas físicos) com a modulação da dor, o que comprova que o estado emocional dos pacientes afeta a percepção da dor (Clark, Nijs, Yeowell & Goodwin, 2017).

Portanto, dois indivíduos podem ter um estímulo nociceptivo semelhante e apresentarem quadros de dor distintos, pois o sofrimento e comportamento da dor são bem diferentes (Okeson, 2014).

3.4. Diferenças da percepção sensorial da dor

A dor representa o principal fator pelo qual os indivíduos se dirigem à consulta médica (Stavropoulos & Hastie, 2007) e as respostas à dor são caracterizadas por diferenças interpessoais, pois cada indivíduo sente a dor de maneira diferente, ou seja, pacientes com uma patologia semelhante podem relatar diferentes graus de dor (Fillingim et al., 2008).

A dor é muito complexa e influenciada por diversos fatores, tais como, raça, etnia, gênero, contexto social e experiência dolorosa vivenciada por cada indivíduo (James, 2013; Světlík, Hronová, Bakhouché, Matoušková & Slanař, 2013). Apesar dos conceitos raça e etnia serem frequentemente confundidos existem diferenças entre eles, assim sendo, raça refere-se às características fenotípicas, como a cor da pele, tipo de cabelo, e conformação craniofacial, enquanto etnia abrange a religião, língua e as crenças de um determinado grupo (da Silva Santos, Palomares, Normando & Quintão, 2010).

Para além disso, os fatores genéticos e ambientais também têm uma grande contribuição para as diferentes respostas à dor entre indivíduos (Visscher et al., 2018) e são essas diferenças entre indivíduos que levam a diferentes respostas à terapêutica da dor (Doehring, Geisslinger & Lötsch, 2011; Muralidharan & Smith, 2011; Světlík et al., 2013).

3.4.1. Sensibilização central e periférica – modulação e percepção da dor

A distinção entre estados de dor localizada e generalizada nos casos de DTM é importante quer para o diagnóstico da situação clínica do paciente quer para a aplicação de um correto tratamento (Slade et al., 2013).

Os mecanismos fisiopatológicos da dor crónica ainda não estão esclarecidos, contudo, sabe-se que a sensibilização central e periférica, alterações imunológicas e a predisposição genética estão envolvidas (Furquim et al., 2015).

A sensibilização central refere-se à capacidade do SNC alterar, distorcer ou amplificar a dor, provocando aumento da sua intensidade e duração, bem como a sua disseminação pelas áreas nervosas periféricas (Woolf, 2011). É um fenómeno bastante comum em condições de dor músculo-esqueléticas, em que existe uma desregulação do

SNC provocando hiperexcitabilidade neuronal, que por sua vez origina hipersensibilidade generalizada a nível sensitivo (Clark et al., 2017).

Assim sendo, o estímulo periférico induzido pode ser inofensivo e provocar dor (alodinia), pode existir uma dor prolongada e exagerada em resposta a um estímulo (hiperalgesia) e pode ainda haver disseminação da dor além do local afetado (hiperalgesia secundária) (Descalzi et al., 2015), sendo que a hiperalgesia pode ser provocada quer pela amplificação dos estímulos periféricos (sensibilização periférica), quer pelo aumento da excitabilidade a nível central (sensibilização central) (Woolf, 2011; Furquim et al., 2015).

Existem estudos que demonstram que pacientes com DTM são mais propensos a desenvolver condições de dor generalizada, sendo que essa hipersensibilidade à dor foi relacionada a alterações na modulação da dor, atribuídas a fenómenos de sensibilização central (Slade et al., 2013).

Apesar de existirem fatores genéticos e ambientais relacionados com a suscetibilidade de se desenvolver sensibilização central, ainda não é conhecido o que desencadeia esse fenómeno, responsável por muitas das condições de dor persistente, sendo necessários mais estudos nessa área (Woolf, 2011).

3.4.2. Fatores genéticos

Atualmente, as condicionantes genéticas relacionadas com a percepção da dor e o início da DTM são cada vez mais estudadas, ou seja, cada vez mais se tem tentado perceber como estas alterações contribuem para a fisiopatologia das DTM e o seu tratamento, sendo que o estudo destas condicionantes tem como intuito, no futuro, personalizar o tratamento das DTM, assim como de outras patologias dolorosas, através de medicamentos personalizados, consoante as diferenças genéticas de cada indivíduo, existindo estudos que relacionam a DTM com os polimorfismos genéticos do recetor alfa estrogénio ($Er\alpha$), do recetor beta adrenérgico 2 ($ADR\beta 2$), do transportador de serotonina (5-HTT) e do gene que codifica a catecol-O-metiltransferase (COMT) (Meloto, Serrano, Ribeiro-DaSilva & Rizzatti-Barbosa, 2011).

3.4.3. O papel dos canais iônicos na modulação da dor

Os canais iônicos são proteínas transmembranares, que podem estar abertos ou fechados, podendo ser divididos em dois grupos: controlados por voltagem e *ligand gated* (James, 2013).

Os canais de sódio dependentes de voltagem (Nav) são os mais estudados e existem nove subtipos identificados. Destes, o Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 e Nav1.9 são expressos especialmente nos nervos sensoriais, logo, analgésicos que atuem nesses canais de sódio podem ser úteis no tratamento da dor, potenciando assim o efeito analgésico (Muralidharan & Smith, 2011). Dada a sua estrutura química complexa e distribuição, bem como função essencial, as variações decorrentes de mutações podem originar casos raros de hipo ou hiperexcitabilidade à dor (James, 2013).

O Nav1.7 é codificado pelo gene SCN9A, e existem estudos que demonstram uma associação entre polimorfismos de nucleótido único (SNP) do gene SCN9A e a percepção da dor (Muralidharan & Smith, 2011). Deste modo, embora seja raro, existem casos de insensibilidade congênita à dor, em que no gene SCN9A existe uma mutação perda de função do canal Nav1.7, estando identificadas 10 variantes do gene SCN9A que provocam insensibilidade à dor e existem também casos de amplificação da dor, em que há uma mutação de ganho de função desse mesmo gene, existindo até à data, 14 mutações do gene SCN9A relacionadas com essa alteração (James, 2013).

Atualmente, sabe-se que os canais de sódio dependentes de voltagem, nomeadamente o Nav1.9, têm um papel importante na percepção da dor em humanos. Alterações no gene SCNIIA (canal de sódio dependente de voltagem, tipo II alfa), que codifica para o Nav1.9 estão associadas à hipersensibilidade à dor térmica, desempenhando deste modo um papel essencial na sensibilização periférica (James, 2013).

Tal como referido anteriormente, existem diversos genes que afetam o comportamento da dor, assim, ao conhecermos os polimorfismos genéticos que alteram a sensibilidade à dor conseguimos adequar o tratamento farmacológico a cada paciente (James, 2013).

4. FATORES GENÉTICOS E MECANISMOS EPIGENÉTICOS RELACIONADOS COM A DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR (DTM) E A DOR

4.1. Genética da disfunção temporomandibular (DTM)

De acordo com a literatura, a componente genética individual tem um papel importante na modulação da dor (Shaefer et al., 2018), bem como na suscetibilidade de um indivíduo desenvolver uma certa doença, nomeadamente uma DTM (Smith et al., 2013).

Os polimorfismos de nucleótido único (SNP) correspondem a uma alteração na sequência de DNA afetando apenas um único nucleótido, dos quais alguns desses SNP têm sido associados à dor crónica, incluindo a DTM e outras condições de dor músculo-esqueléticas. Dentro dos genes relacionados com a DTM temos os genes que codificam para: o recetor alfa estrogénio ($E\alpha$), a catecol-O-metiltransferase (COMT), o transportador de serotonina (5-HTT) e o recetor beta adrenérgico 2 ($ADR\beta 2$) (Fillingim et al., 2008; Smith et al., 2013).

4.1.1. Gene do recetor alfa estrogénio ($E\alpha$)

As hormonas regulam o sistema nervoso central e periférico e contribuírem para as diferenças dolorosas entre géneros (Shaefer et al., 2018). Deste modo, como a DTM afeta maioritariamente o sexo feminino pensa-se que a sua patogénese possa estar relacionada com o eixo hormonal feminino (Meloto et al., 2011).

No sexo feminino existem oscilações nos níveis de estrogénio durante o ciclo menstrual, a gravidez e após a menopausa e, segundo a literatura, o estrogénio tem implicações na modulação da dor, sendo que o aumento dos níveis de estrogénio está relacionado com o aumento da sensibilidade nocicetiva e à diminuição da resposta analgésica aos fármacos opióides (Shaefer et al., 2018). Existem estudos que comprovam que mulheres com DTM em idade fértil apresentam dor mais intensa durante a menstruação, contudo esta relação não é assim tão clara, sendo necessários mais estudos que confirmem esta relação (Meloto et al., 2011).

Deste modo, existe evidência acerca de polimorfismos relacionados com o gene do recetor alfa estrogénio (ER α) que afetam a resposta a estímulos dolorosos. O gene do ER α está localizado no cromossoma 6, e existem dois SNP identificados, um em que existe substituição timina-citosina, e outro em que existe substituição guanina-adenina, sendo que estes polimorfismos estão associados à regulação positiva da transcrição e, consequentemente, a uma maior expressão de ER α (Meloto et al., 2011).

Como o disco articular da ATM apresenta elevada expressão do gene ER α , isso torna-o mais suscetível ao efeito do estrogénio, assim, indivíduos que apresentem determinados polimorfismos associados ao ER α são mais propensos a desenvolver distúrbios dolorosos da ATM (Meloto et al., 2011).

A análise genética de polimorfismos no gene recetor de estrogénio pode contribuir, para a modulação da sua expressão através de moduladores seletivos do gene recetor de estrogénio em diversos tecidos-alvo, tais como o raloxifeno e o tamoxifeno, que poderão ser indicados para tratamento da DTM, melhorando assim os resultados nos pacientes que apresentem estas variantes polimórficas (Meloto et al., 2011).

4.1.2. Gene catecolamina-O-metiltransferase (COMT)

A catecolamina-O-metiltransferase (COMT) é uma enzima que regula o metabolismo das catecolaminas (epinefrina, noradrenalina e dopamina) (Muralidharan & Smith, 2011; Meloto et al., 2015; Shaefer et al., 2018). É uma enzima que está presente em diversas regiões cerebrais e para além de estar envolvida na modulação da dor, também está relacionada com o humor e a cognição (Meloto et al., 2015).

Visto que a COMT tem um papel essencial no processamento e perceção da dor, qualquer alteração que ocorra na fisiologia das catecolaminas leva à diminuição da atividade da COMT, originando níveis elevados de catecolaminas, o que consequentemente provoca estados de dor persistentes (Nackley et al., 2007; Meloto et al., 2011).

Diatchenko et al. (2005) estudaram a associação de SNP do gene COMT com a DTM e identificaram três haplótipos do gene, associados como: baixa sensibilidade à dor (LPS), sensibilidade média à dor (APS) e alta sensibilidade à dor (HPS) e concluíram que indivíduos com pelo menos um haplótipo LPS tinham menos probabilidade de

desenvolver DTM, quando comparados com aqueles sem qualquer haplótipo LPS. Ou seja, o haplótipo LPS está relacionado com um baixo risco de desenvolver DTM e o haplótipo HPS com um risco aumentado (Diatchenko et al., 2005; Fillingim et al., 2008; Meloto et al., 2011; Smith et al., 2011; Melis & Di Giosia, 2016).

Ainda não se sabe os mecanismos exatos pelos quais as variações genéticas no gene COMT levam à diminuição da atividade da COMT e, por conseguinte, a situações de dor persistente, contudo, é possível que esses polimorfismos não modifiquem a quantidade de mRNA da COMT mas sim a estrutura secundária do mRNA, alterando assim a eficácia da tradução da proteína, levando a diferentes respostas por parte da enzima (Meloto et al., 2011).

Tal como citado anteriormente, níveis elevados de catecolaminas ou atividade reduzida da enzima COMT são responsáveis por condições de dor persistente. No entanto, existem fármacos que parecem diminuir a atividade das catecolaminas e ser eficazes no alívio da dor, sendo eles: antagonista β -adrenérgico não-seletivo (propanolol) ou uma combinação de antagonistas adrenérgicos seletivos β_2 e β_3 . No entanto são necessários mais estudos que comprovem a importância dos sistemas β_2 e β_3 adrenérgicos na sensibilidade à dor dependente da COMT (Nackley et al., 2007).

4.1.3. Gene transportador de serotonina (5-HTT)

A via serotoninérgica tem demonstrado estar associada à etiologia da dor crónica (Slade et al., 2013), assim, os polimorfismos genéticos que possam ocorrer no transportador de serotonina (5-HTT) têm sido relacionado com a alteração da modulação da dor (Světlík et al., 2013).

O transportador de serotonina é codificado pelo gene SLC6A4, localizado no cromossoma 17, e está relacionado com distúrbios dolorosos, como a DTM. Este gene possui um polimorfismo de inserção/deleção de 44 pb na região promotora, originando duas formas alélicas: a variante longa (l) e a variante curta (s). A variante longa apresenta atividade transcricional mais alta que a variante curta, o que resulta num aumento da recaptação de serotonina nos terminais nervosos, daí o alelo l estar frequentemente associado a indivíduos com DTM (Meloto et al., 2011; Melis & Di Giosia, 2016).

Como a serotonina e noradrenalina são moduladores relevantes na percepção da dor, sono, fadiga, cognição e humor, qualquer distúrbio que possa ocorrer numa dessas funções pode desencadear irregularidades no metabolismo e transmissão de serotonina e noradrenalina. Assim, os antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina poderão ser vantajosos no tratamento de pacientes com dor, visto que ao aumentarem a neurotransmissão de noradrenalina e serotonina nas vias inibitórias descendentes, inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina, levando assim à redução da dor (Meloto et al., 2011).

4.1.4. Gene do recetor beta adrenérgico 2 (ADRB β 2)

O recetor beta adrenérgico 2 (ADRB β 2) é o principal alvo da adrenalina, a qual desempenha um papel importante na mediação de respostas fisiológicas e psicológicas ao stress ambiental. Assim, existem polimorfismos genéticos do ADRB β 2 que contribuem para a suscetibilidade em desenvolver dor crônica, relacionada com níveis aumentados de sofrimento psíquico e pressão arterial baixa, e o risco de desenvolver DTM (Diatchenko et al., 2006).

Os polimorfismos do ADRB β 2 podem originar três haplótipos polimórficos diferentes, H1, H2 e H3. Estes haplótipos foram estudados e conclui-se que o haplótipo H1 codifica para uma menor eficácia da transcrição, logo, uma menor expressão do recetor, enquanto os haplótipos H2 e H3 estão associados a uma taxa de transcrição mais elevada, ou seja, uma expressão elevada do recetor. Observou-se que indivíduos homozigotos H2/H2 tinham maior risco de desenvolver DTM, enquanto heterozigotos H1/H2 e H1/H3 apresentavam menor risco, sugerindo, deste modo, que o haplótipo H1 tem um papel protetor contra o início da DTM (Diatchenko et al., 2006; Meloto et al., 2011; Melis & Di Giosia, 2016).

A atividade do ADRB β 2 também é responsável pela regulação da pressão arterial em repouso, a qual está implicada na sensibilidade à dor. Assim, quando a pressão arterial em repouso apresenta valores elevados existe menor sensibilidade a estímulos térmicos, mecânicos e isquémicos, logo, menor percepção da dor (Diatchenko et al., 2006). Ou seja, indivíduos com pressão arterial alta em repouso têm menos probabilidade de desenvolver dor crônica.

Assim, em pacientes com hiperfunção do ADR β 2, isto é, mais vulneráveis à dor da ATM, poderá ser eficaz uma terapêutica em que se utilize um antagonista do ADR β 2, como por exemplo o propranolol. Por outro lado, em indivíduos com hipofunção do ADR β 2 (H1/H1) essa terapêutica pode agravar os seus sintomas, daí a importância de determinar o haplótipo nos pacientes com DTM (Meloto et al., 2011).

4.2. Epigenética da dor

O genoma de um indivíduo é estável, salvo algumas situações pontuais, enquanto o epigenoma é dinâmico e sujeito a alterações diárias resultantes da sua interação com o ambiente. Deste modo, as modificações epigenéticas são variações na expressão génica, sem mudanças na sequência de DNA subjacente, alterações estas que ocorrem em resposta a diversas influências internas e externas, como por exemplo, fatores ambientais, como o estilo de vida, dieta, exercício, doenças, toxinas e stress (Odell, 2018).

Os mecanismos epigenéticos têm sido relacionados, por exemplo, na evolução da dor aguda para dor crónica e no aparecimento de dor neuropática após uma cirurgia (James, 2013).

Assim, a epigenética tem influência na nociceção, uma vez que ao alterar as vias nociceptivas vai alterar subsequentemente os tipos de dor. Daí existir uma ampla heterogeneidade em resposta aos estímulos dolorosos e na resposta a fármacos específicos (Odell, 2018).

Tal como citado anteriormente, a etiologia da DTM é multifatorial. É a interação entre fatores genéticos, comportamentais e ambientais que determinam a vulnerabilidade de um indivíduo desenvolver DTM. Contudo, a suscetibilidade dum indivíduo não resulta da interação de um único gene com fatores de risco comportamentais e ambientais, mas sim dum conjunto de vários genes que podem ter a sua expressão amplificada ou silenciada, aumentando deste modo a predisposição genética para desenvolver DTM (Stohler, 2006).

4.2.1. Metilação do DNA

A metilação do DNA consiste na adição de um grupo metil ao quinto carbono de um resíduo de citosina, situados adjacentes a um resíduo guanina (ilhas CpG), através da

ação de um grupo de proteínas, as DNA metiltransferases (DNMT), que influenciam a transcrição do gene (Liang, Lutz, Bekker & Tao, 2015). Essas sequências de DNA com alta concentração de resíduos CpG estão geralmente situadas na região promotora de um gene (zona reguladora) e a hipermetilação de uma dessas ilhas CpG está associada à redução da expressão do gene (Odell, 2018).

4.2.2. Alterações epigenéticas associadas às histonas

Os nucleossomas são constituídos por histonas, as quais estão associadas ao DNA e originam uma estrutura fibrosa altamente compactada, a cromatina (Koyama & Kurumizaka, 2017). As histonas podem ser classificadas em cinco classes: H2A, H2B, H3 e H4 (histonas centrais) e H1/H5 (histonas ligantes) (Liang et al., 2015). Estas estão suscetíveis a modificações pós-tradução, tais como acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação, que originam alterações na estrutura da cromatina e consequentemente alterações na expressão dos genes (Doehring et al., 2011), silenciando ou ativando a expressão dos genes (Muralidharan & Smith, 2011).

Ou seja, qualquer alteração que exista na conformação da cromatina irá afetar a resposta das células aos sinais fisiológicos e a resposta ao tratamento (Lessans & Dorsey, 2013).

4.2.2.1. Acetilação e desacetilação das histonas

As histonas são ricas em aminoácidos lisina e arginina e estas sofrem acetilação através da ação da histona acetiltransferase (HAT), que acetila os aminoácidos lisina, através da adição de um grupo acetil, cedido pela acetil coenzima A, o que diminui a afinidade entre as histonas e o DNA, originando uma cromatina mais distendida e promovendo a transcrição génica. Por outro lado, a desacetilação (remoção de grupo acetil) ocorre através das histonas desacetilases (HDAC), promovendo uma cromatina mais densa e diminuindo a transcrição génica (Géranton & Tochiki, 2015; Liang et al., 2015; Odell, 2018).

5. FATORES TERAPÊUTICOS EPIGENÉTICOS

Hoje em dia, muitos são os indivíduos que sofrem de dor crônica e, em determinados casos, os fármacos atualmente disponíveis para controle da dor acabam por não ser eficazes, uma vez que os pacientes são cada vez mais dependentes de elevadas doses de analgésicos e desenvolvem tolerância à medicação (Odell, 2018). Assim sendo, é importante o conhecimento acerca da patofisiologia da DTM para que se consiga um correto tratamento (Melis & Di Giosia, 2016).

Sabe-se que os processos epigenéticos estão envolvidos na suscetibilidade de um indivíduo desenvolver dor persistente, ou seja, existem alterações epigenéticas subjacentes na transição da dor aguda para a dor crônica, e que essas modificações também modulam a resposta aos analgésicos. Deste modo, compreender as diferenças interindividuais que existem na resposta à dor e no seu tratamento é um grande avanço para que se consiga uma terapêutica eficaz no controle da dor (Lessans & Dorsey, 2013).

Assim, através da identificação de indivíduos com risco aumentado para desenvolver patologias da ATM e da criação de fármacos que atuem na expressão desses genes é possível uma abordagem terapêutica mais individualizada (Melis & Di Giosia, 2016).

Apesar do efeito analgésico dos fármacos estar dependente da idade do indivíduo, da função hepática e renal, sabe-se que os fatores genéticos e ambientais também contribuem para essa resposta à terapêutica (Muralidharan & Smith, 2011). Se existir um polimorfismo genético que altere a função de uma proteína envolvida na metabolização do fármaco, a ação desse fármaco também vai ser alterada (Shin et al., 2009). Assim, a farmacogenética, através da compreensão das variantes genéticas relacionadas com as diferenças interindividuais na resposta à terapêutica, pode auxiliar e melhorar a farmacoterapia implementada nos pacientes (Kollek et al., 2006; Shin et al., 2009). Deste modo, através da epigenética, é possível o controle da farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos através do controle epigenético dos alvos terapêuticos assim como das enzimas envolvidas no metabolismo do fármaco (Doehring et al., 2011; Muralidharan & Smith, 2011).

Atualmente existem fármacos epigenéticos capazes de atuar nas HDAC ou DNMT, os quais têm sido muito úteis no desenvolvimento do tratamento do cancro. A decitabina, por exemplo, é um análogo do nucleótido citosina e tem sido usado no

tratamento de leucemias mieloides agudas, através da inibição da enzima DNMT, impedindo assim a hipermetilação do DNA e consequentemente a propagação do tumor (Stefanska & MacEwan, 2015).

As HDAC estão relacionadas com a expressão génica e existem estudos que demonstram que a lesão nervosa ou estados inflamatórios aumentam a expressão das HDAC, induzindo assim a desacetilação das histonas, o que pode incitar a dor. Assim, inibidores das HDAC parecem aliviar a dor inflamatória e neuropática, através do aumento da acetilação das histonas (Khangura, Bali, Jaggi & Singh, 2017). O ácido valproico, por exemplo, é um inibidor das HDAC há muito tempo utilizado no tratamento das convulsões (Stefanska & MacEwan, 2015) e recentemente no tratamento da enxaqueca (Lessans & Dorsey, 2013). Outro inibidor das HDAC é o vorinostat (Stefanska & MacEwan, 2015) que quando injetado no tronco cerebral de ratos com dor crónica demonstrou ser eficaz no alívio da dor (Zhang, Cai, Zou, Bie & Pan, 2011).

A terapêutica epigenética parece ter um futuro promissor no tratamento da dor, no entanto, dada a complexidade dos mecanismos envolvidos nos estados de dor e a ineficácia do seu tratamento a longo prazo, são necessários mais estudos nesta área, com o objetivo de encontrar novas abordagens terapêuticas, mais específicas, como fatores de transcrição artificial, para tratamento da dor crónica a longo prazo, de modo a que futuramente se consiga aperfeiçoar a terapêutica individual da dor e obter uma resposta terapêutica eficaz (Doehring et al., 2011; Géranton & Tochiki, 2015).

III. CONCLUSÃO

A dor é uma condição bastante complexa, correspondendo à principal queixa dos pacientes com DTM (List & Jensen, 2017) e, normalmente, o que leva os pacientes a dirigirem-se à consulta (Stavropoulos & Hastie, 2017).

Recentemente, fatores genéticos e ambientais foram implicados na suscetibilidade de um indivíduo desenvolver DTM (Smith et al., 2013) e na modulação da dor (Shaefer et al., 2018), bem como nas diferentes respostas à terapêutica (Doehring et al., 2011; Muralidharan & Smith, 2011; Světlík et al., 2013).

Assim, as variantes genéticas relacionadas com a perceção da dor e a suscetibilidade de desenvolver DTM têm sido cada vez mais estudadas, com o objetivo fornecer informação para a adaptação da terapêutica individual e personalizada, consoante as diferenças genéticas de cada indivíduo (Meloto et al., 2011).

A farmacogenética, através da compreensão das variantes genéticas relacionadas com as diferenças interindividuais na resposta à dor e na resposta à terapêutica, é um grande avanço para que se consiga uma terapêutica eficaz no controlo da dor (Kollek et al., 2006; Shin et al., 2009; Lessans & Dorsey, 2013), visto que através da epigenética, é possível o controlo da farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos através do controlo epigenético dos alvos terapêuticos assim como das enzimas envolvidas no metabolismo do fármaco (Doehring et al., 2011; Muralidharan & Smith, 2011).

Em suma, a terapêutica epigenética parece ter um futuro promissor no tratamento da dor, contudo, dada a complexidade dos mecanismos subjacentes aos estados de dor e a ineficácia do seu tratamento a longo prazo, são necessários mais estudos nesta área, de modo a que futuramente se consiga melhorar a terapêutica individual da dor e obter uma resposta terapêutica eficaz (Doehring et al., 2011; Géranton & Tochiki, 2015).

IV. BIBLIOGRAFIA

- Bal Kucuk, B., Tolunay Kaya, S., Karagoz Motro, P., & Oral, K. (2014). Pharmacotherapeutic agents used in temporomandibular disorders. *Oral diseases*, 20(8), 740-743.
- Bhat, S. (2010). Etiology of temporomandibular disorders: the journey so far. *International Dentistry SA*, 12(4), 88-92.
- Butts, R., Dunning, J., Perreault, T., Mettelle, J., & Escaloni, J. (2017). Pathoanatomical characteristics of temporomandibular dysfunction: Where do we stand? (Narrative review part 1). *Journal of bodywork and movement therapies*, 21(3), 534-540.
- Clark, J., Nijs, J., Yeowell, G., & Goodwin, P. C. (2017). What are the predictors of altered central pain modulation in chronic musculoskeletal pain populations? A Systematic review. *Pain physician*, 20(6), 487-500.
- da Luz Neto, L. M., de Vasconcelos, F. M. N., da Silva, J. E., Pinto, T. C. C., Sougey, É. B., & Ximenes, R. C. C. (2019). Differences in cortisol concentrations in adolescents with eating disorders: a systematic review. *Jornal de Pediatria*, 95(1), 18-26.
- da Silva Santos, D. J., Palomares, N. B., Normando, D., & Quintão, C. C. A. (2010). Raça versus etnia: diferenciar para melhor aplicar. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 15(3), 121-124.
- Descalzi, G., Ikegami, D., Ushijima, T., Nestler, E., Zachariou, V., & Narita, M. (2015). Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends in neurosciences*, 38(4), 237-246.

- Diatchenko, L., Anderson, A. D., Slade, G. D., Fillingim, R. B., Shabalina, S. A., Higgins, T. J., ... & Maixner, W. (2006). Three major haplotypes of the $\beta 2$ adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141B(5), 449-462.
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., ... & Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human molecular genetics*, 14(1), 135-143.
- Doehring, A., Geisslinger, G., & Lötsch, J. (2011). Epigenetics in pain and analgesia: an imminent research field. *European journal of pain*, 15(1), 11-16.
- dos Santos, P. B., do Amaral Machado, T., Osiecki, A. C. V., Goes, S. M., Leite, N., & Stefanello, J. M. F. (2014). The need for reference parameters of cortisol in athletes: a systematic review/A necessidade de parametros referenciais de cortisol em atletas: uma revisao sistematica. *Motricidade*, 10(1), 107-125.
- Dworkin, S. F. (2010). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: current status and future relevance. *Journal of oral rehabilitation*, 37(10), 734-743.
- Dym, H., & Israel, H. (2012). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Dental Clinics*, 56(1), 149-161.
- Dym, H., Bowler, D., & Zeidan, J. (2016). Pharmacologic Treatment for Temporomandibular Disorders. *Dental Clinics of North America*, 60(2), 367-379.

- Fillingim, R. B., Wallace, M. R., Herbstman, D. M., Ribeiro-Dasilva, M., & Staud, R. (2008). Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral diseases*, 14(8), 673-682.
- Formulário Nacional de Medicamentos (2019, Maio 29). Antagonistas dos recetores H2. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Ranitidina>
- Fricton, J. R. (2011). Ask the Experts: Ensuring accurate diagnosis of orofacial pain disorders. *Pain management*, 1(2), 115-121.
- Furquim, B. D., Flamengui, L. M. S. P., & Conti, P. C. R. (2015). TMD and chronic pain: a current view. *Dental press journal of orthodontics*, 20(1), 127-133.
- Furto, E. S., Cleland, J. A., Whitman, J. M., & Olson, K. A. (2006). Manual physical therapy interventions and exercise for patients with temporomandibular disorders. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, 24(4), 283-291.
- Gauer, R. L., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American family physician*, 91(6), 378-386.
- Géranton, S. M., & Tochiki, K. K. (2015). Could targeting epigenetic processes relieve chronic pain states?. *Current opinion in supportive and palliative care*, 9(2), 138-146.
- Ghurye, S., & McMillan, R. (2017). Orofacial pain – an update on diagnosis and management. *British dental journal*, 223(9), 639-647.

- Gil-Martínez, A., Paris-Aleman, A., López-de-Uralde-Villanueva, I., & La Touche, R. (2018). Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions. *Journal of pain research*, 11, 571-587.
- Grossmann, E., & Grossmann, T. K. (2011). Cirurgia da articulação temporomandibular. *Revista Dor*, 12(2), 152-159.
- Harrison, A. L., Thorp, J. N., & Ritzline, P. D. (2014). A proposed diagnostic classification of patients with temporomandibular disorders: implications for physical therapists. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 44(3), 182-197.
- Heir, G. M. (2018). The efficacy of pharmacologic treatment of temporomandibular disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 30(3), 279-285.
- Hersh, E. V., Balasubramaniam, R., & Pinto, A. (2008). Pharmacologic management of temporomandibular disorders. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 20(2), 197-210.
- Huang, K. T., Penn, D. L., & Chi, J. H. (2018). Chronic Neuropathic Pain Induces DNA Methylation Changes in the Dorsal Root Ganglion. *Neurosurgery*, 83(5), E203-E204.
- Infarmed (2019, Setembro 20). Recolha de lotes de medicamentos contendo Ranitidina. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3318665&_101_type=content&_101_urlTitle=recolha-de-lotes-de-medicamentos-contendo-ranitidina&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2F

Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252F%26_3_keywords%3Dranitidina%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch

James, S. (2013). Human pain and genetics: some basics. *British journal of pain*, 7(4), 171-178.

Johansson Cahlin, B., Samuelsson, N., & Dahlström, L. (2006). Utilization of pharmaceuticals among patients with temporomandibular disorders: a controlled study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 64(3), 187-192.

Khangura, R. K., Bali, A., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2017). Histone acetylation and histone deacetylation in neuropathic pain: An unresolved puzzle?. *European journal of pharmacology*, 795, 36-42.

Kindler, S., Samietz, S., Houshmand, M., Grabe, H. J., Bernhardt, O., Biffar, R., ... & Schwahn, C. (2012). Depressive and anxiety symptoms as risk factors for temporomandibular joint pain: a prospective cohort study in the general population. *The Journal of Pain*, 13(12), 1188-1197.

Klasser, G. D., & Greene, C. S. (2009). The changing field of temporomandibular disorders: what dentists need to know. *Journal of the Canadian Dental Association*, 75(1), 49-53.

Klasser, G. D., Manfredini, D., Goulet, J. P., & De Laat, A. (2018). Oro-facial pain and temporomandibular disorders classification systems: A critical appraisal and future directions. *Journal of oral rehabilitation*, 45(3), 258-268.

- Kollek, R., van Aken, J., Feuerstein, G., & Schmedders, M. (2006). Pharmacogenetics, adverse drug reactions and public health. *Community genetics*, 9(1), 50-54.
- Koyama, M., & Kurumizaka, H. (2017). Structural diversity of the nucleosome. *The Journal of Biochemistry*, 163(2), 85-95.
- Lessans, S., & Dorsey, S. G. (2013). The role for epigenetic modifications in pain and analgesia response. *Nursing research and practice*, 2013.
- Liang, L., Lutz, B. M., Bekker, A., & Tao, Y. X. (2015). Epigenetic regulation of chronic pain. *Epigenomics*, 7(2), 235-245.
- Lim, P. F., Maixner, W., & Khan, A. A. (2011). Widespread pain in temporomandibular disorders. *Pain management*, 1(2), 181-187.
- List, T., & Jensen, R. H. (2017). Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. *Cephalalgia*, 37(7), 692-704.
- Liu, F., & Steinkeler, A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dental Clinics of North America*, 57(3), 465-479.
- Louw, A., Zimney, K., Puenteadura, E. J., & Diener, I. (2016). The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: a systematic review of the literature. *Physiotherapy theory and practice*, 32(5), 332-355.

- Melis, M., & Di Giosia, M. (2016). The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular disorders: a review. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, 34(1), 43-51.
- Meloto, C. B., Segall, S. K., Smith, S., Parisien, M., Shabalina, S. A., Rizzatti-Barbosa, C. M., ... & Diatchenko, L. (2015). COMT gene locus: new functional variants. *Pain*, 156(10), 2072-2083.
- Meloto, C. B., Serrano, P. O., Ribeiro-DaSilva, M. C., & Rizzatti-Barbosa, C. M. (2011). Genomics and the new perspectives for temporomandibular disorders. *Archives of oral biology*, 56(11), 1181-1191.
- Muralidharan, A., & Smith, M. T. (2011). Pain, analgesia and genetics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(11), 1387-1400.
- Murphy, M. K., MacBarb, R. F., Wong, M. E., & Athanasiou, K. A. (2013). Temporomandibular joint disorders: A review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 28(6), e393–e414.
- Nackley, A. G., Tan, K. S., Fecho, K., Flood, P., Diatchenko, L., & Maixner, W. (2007). Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both β 2- and β 3-adrenergic receptors. *Pain*, 128(3), 199-208.
- Odell, D. W. (2018). Epigenetics of pain mediators. *Current Opinion in Anesthesiology*, 31(4), 402-406.
- Okeson, J. P. (2014). *Bell's Oral and Facial Pain*. 7ª edição, Quintessence. United States.

- Okeson, J. P. (2019). *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 8ª edição, Mosby. St Louis, United States.
- Ouanounou, A., Goldberg, M., & Haas, D. A. (2017). Pharmacotherapy in temporomandibular disorders: a review. *Journal (Canadian Dental Association)*, 83(h7), 1488-2159.
- Poveda Roda, R., Bagán, J. V., Díaz Fernández, J. M., Hernández Bazán, S., & Jiménez Soriano, Y. (2007). Review of temporomandibular joint pathology: Part I: Classification, epidemiology and risk factors. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 12(4), E292-298.
- Rajan, R., & Sun, Y. M. (2017). Reevaluating antidepressant selection in patients with bruxism and temporomandibular joint disorder. *Journal of Psychiatric Practice*, 23(3), 173-179.
- Randhawa, K., Bohay, R., Côté, P., van der Velde, G., Sutton, D., Wong, J. J., ... & Taylor-Vaisey, A. (2016). The effectiveness of noninvasive interventions for temporomandibular disorders. *The Clinical journal of pain*, 32(3), 260-278.
- Roberts, J. A., Taccone, F. S., & Lipman, J. (2016). Understanding PK/PD. *Intensive care medicine*, 42(11), 1797-1800.
- Sangani, D., Suzuki, A., VonVille, H., Hixson, J. E., & Iwata, J. (2015). Gene mutations associated with temporomandibular joint disorders: a systematic review. *OAlib*, 2(6), e1583.

- Sassi, F. C., Silva, A. P. D., Santos, R. K. S., & Andrade, C. R. F. D. (2018). Tratamento para disfunções temporomandibulares: uma revisão sistemática. *Audiology-Communication Research*, 23, e1871
- Scariot, R., Corso, P. F. C. L., Sebastiani, A. M., & Vieira, A. R. (2018). The many faces of genetic contributions to temporomandibular joint disorder: An updated review. *Orthodontics & craniofacial research*, 21(4), 186-201.
- Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P., ... & Dworkin, S. F. (2014). Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 6-27.
- Scully, C. (2013). Temporomandibular joint pain - dysfunction syndrome. In C. Scully, *Oral and Maxillofacial Medicine: The Basis of Diagnosis and Treatment* (3ª edição), (cap.51, pp.333-337). London: Churchill Livingstone.
- Shaefer, J. R., Khawaja, S. N., & Bavia, P. F. (2018). Sex, Gender, and Orofacial Pain. *Dental clinics of North America*, 62(4), 665-682.
- Shin, J., Kayser, S. R., & Langaee, T. Y. (2009). Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(7), 625-637.
- Slade, G. D., Smith, S. B., Zaykin, D. V., Tchivileva, I. E., Gibson, D. G., Yuryev, A., ... & Diatchenko, L. (2013). Facial pain with localized and widespread manifestations: separate pathways of vulnerability. *Pain*, 154(11), 2335-2343.

- Smith, S. B., Maixner, D. W., Greenspan, J. D., Dubner, R., Fillingim, R. B., Ohrbach, R., ... & Diatchenko, L. (2011). Potential genetic risk factors for chronic TMD: genetic associations from the OPPERA case control study. *The Journal of Pain*, 12(11), T92-T101.
- Smith, S. B., Mir, E., Bair, E., Slade, G. D., Dubner, R., Fillingim, R. B., ... & Diatchenko, L. (2013). Genetic variants associated with development of TMD and its intermediate phenotypes: the genetic architecture of TMD in the OPPERA prospective cohort study. *The Journal of Pain*, 14(12), T91-T101.
- Stavropoulos, F., & Hastie, B. A. (2007). Chronic facial pain in the female patient: treatment updates. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 19(2), 245-258.
- Stefanska, B., & MacEwan, D. J. (2015). Epigenetics and pharmacology. *British journal of pharmacology*, 172(11), 2701-2704.
- Stohler, C. S. (2006). TMJD 3: a genetic vulnerability disorder with strong CNS involvement. *The journal of evidence-based dental practice*, 6(1), 53-57.
- Su, C., Liu, Y., Li, R., Wu, W., Fawcett, J. P., & Gu, J. (2019). Absorption, distribution, metabolism and excretion of the biomaterials used in Nanocarrier drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*.
- Světlík, S., Hronová, K., Bakhouché, H., Matoušková, O., & Slanař, O. (2013). Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators of inflammation*, 2013.

- Vischer, C. M., Schouten, M. J., Ligthart, L., van Houtem, C. M., de Jongh, A., & Boomsma, D. I. (2018). Shared Genetics of Temporomandibular Disorder Pain and Neck Pain: Results of a Twin Study. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 32(2), 107-112.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3), S2-S15.
- Zakrzewska, J. M. (2013). Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *British journal of anaesthesia*, 111(1), 95-104.
- Zhang, Z., Cai, Y. Q., Zou, F., Bie, B., & Pan, Z. Z. (2011). Epigenetic suppression of GAD65 expression mediates persistent pain. *Nature medicine*, 17(11), 1448-1455.